

树突状细胞与肝癌的免疫逃逸

邱双健

邱双健, 复旦大学附属中山医院肝癌研究所外科 上海市 200433
邱双健, 男, 复旦大学附属中山医院、肝癌研究所外科副教授、副主任医师、医学博士。
国家自然科学基金资助, No. 30200268
项目负责人: 邱双健, 200433, 上海市医学院路 136 号, 复旦大学附属中山医院肝癌研究所外科。qiusj68@zshospital.com
电话: 021-64041990-3058
收稿日期: 2005-01-11 接受日期: 2005-01-21

摘要

肝脏作为免疫特惠器官具有独特的免疫系统, 参与机体局部和整体免疫调节, 对于肝细胞癌的发生与演变具有重要作用。树突状细胞作为机体免疫反应调控的关键细胞, 在肝癌的免疫逃逸中起着非常关键的作用, 深入研究树突状细胞与肝癌的相互作用, 对于阐明肝癌免疫逃逸机制, 探索行之有效的治疗手段具有重要的理论与实践意义。

关键词: 树突状细胞; 肝癌; 免疫逃逸

邱双健. 树突状细胞与肝癌的免疫逃逸. 世界华人消化杂志 2005;13(4): 429-431
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/429.asp>

0 引言

肿瘤的归宿取决于肿瘤与宿主的相互作用, 二者的互动关系成为近年肿瘤研究的热点与难点^[1-3]。肿瘤通过分泌各种因子从间质获取血供与营养、逃避宿主免疫攻击, 而宿主微环境则可通过修饰、限制肿瘤的各种生物学特性, 在一定程度上达到控制乃至杀灭肿瘤的目的。临床与动物研究中发现, 荷瘤宿主体内真正的抗癌反应与体外检测到的免疫反应常常关联较少, 提示对体内肿瘤免疫的调控机制、特别是肿瘤微环境的影响了解甚少^[4]。作为肿瘤微环境研究的重要领域, 免疫微环境的研究日益受到重视。一个较强的免疫微环境可以有效控制肿瘤, 而处于耐受状态的微环境则对肿瘤生长有促进作用。肝脏作为免疫特惠器官具有独特的免疫系统, 参与机体局部和整体免疫调节, 对于肝细胞癌(以下简称肝癌)的发生与演变具有重要作用。深入研究肝脏免疫调节的机制以及如何提高肝癌局部免疫细胞活性、增强对肝癌细胞的特异杀伤能力, 对揭示肝癌的发生与演变机制、提高肝癌疗效具有重要意义。

1 肝癌患者的免疫状况

肝癌患者既存在着系统免疫缺陷, 肿瘤局部也存在

抑制抗癌效应发挥的因素。系统免疫缺陷主要表现为以下方面: (1) 抑制性 T 细胞增加、辅助性 T 细胞减少。 (2) 自然杀伤细胞数量和活性明显下降。 (3) 白介素-2 (IL-2) 产生能力低下, 可溶性 IL-2 受体表达水平明显增高。 (4) 淋巴因子激活的杀伤细胞 (LAK) 活性降低。 (5) 肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和白介素-1 (IL-1) 水平增高, 在肝癌术后复发的患者尤为明显^[5]。复旦大学肝癌研究所曾以结核菌素试验来评价肝癌患者的免疫状态, 发现通常小肝癌患者反应强、大肝癌尤其晚期患者常无反应^[6]。提示肝癌患者通常其机体免疫特别是细胞免疫功能随肿瘤的发展而日趋低下。近来通过比较肝癌、肝硬化患者和健康志愿者外周血 DC 的免疫表型和功能, 发现肝癌患者存在明显的 DC 功能缺陷, 这种功能障碍可能在肝癌的发生、发展与转移中具有重要作用^[7-8]。

关于肝癌局部免疫状况的研究比较少, 有研究表明肝癌患者肝组织中 CD83 阳性 DC 数目明显少于肝硬化患者, 在癌结节中甚至检测不到 CD83 阳性 DC 的表达^[9]。通过超声引导经皮肝脏穿刺活检检测病灶局部免疫细胞分布情况, 发现肝癌病灶局部有不同程度免疫细胞浸润, 主要为 T 淋巴细胞、NK 细胞和巨噬细胞, 浸润程度依次为被膜下>癌周组织>癌组织, 提示肝癌组织内免疫活性细胞浸润程度低下^[10-11]。我们对 123 例肝癌的研究表明癌结节中树突状细胞浸润多者无瘤生存率较高, 提示 DC 在激活 T 细胞、诱导免疫反应中的重要性^[12]。

2 树突状细胞与肝癌的免疫逃逸

树突状细胞是功能最强的专职抗原递呈细胞, 广泛分布于外周淋巴组织, 在机体免疫调节中起重要作用, 决定免疫反应的最终走向是激活免疫还是诱导耐受^[13-16]。目前对肝脏 DC 的研究不多, 其在肝脏免疫功能调节中的作用尚不十分明确。肝脏 DC 位于门脉管道和中央静脉周围, 具有较强的吞噬抗原并移行到淋巴组织的能力^[17-19]。肝脏 DC 是具有不同功能的 DC 组成的异质体, 具有髓系和淋巴系两类来源且主要以不成熟状态的前体细胞存在, 表达 MHC I 类和 II 类分子, 但不表达激活 T 细胞所需的共刺激分子^[19-20]。肝脏 DC 对于肝脏免疫反应的调节具有重要意义, 其前体细胞可诱导未受特异抗原刺激的 T 细胞产生抗原特异的免疫

耐受,而对于T记忆细胞来说,则是强烈的免疫刺激剂^[19, 21].体外研究表明,一旦肝脏DC前体细胞受到抗原诱导,同样可以刺激未受抗原致敏的同种异体T细胞增生^[22].

肝脏免疫微环境的一个重要特征就是肝脏中持续存在着细菌抗原成分如脂多糖(LPS)等以及各种肝细胞应答这些抗原而合成的递质成分.作为门脉血的生理组成成分,LPS对肝脏免疫微环境的影响归纳如下:(1)诱导枯否细胞产生并保持局部一定浓度的IL-10水平、分泌TNF- α 、上调前列腺素尤其是PG E₂的分泌^[23-24].(2)导致激活T细胞分泌的IFN- γ 分泌量减少50%以上^[25].由于IL-10为Th2细胞因子,而IFN- γ 为Th1细胞因子,Th1细胞因子主要与细胞免疫和肿瘤免疫有关,激发免疫防御反应,而Th2细胞因子则与细胞毒活性的抑制有关,倾向于抑制免疫反应^[26].因此正常情况下肝脏处于Th2因子为主的免疫微环境中,这一特点使肝脏常常处于免疫耐受状态.从理论上讲,肝脏免疫微环境的这些特点更有利与肝癌的发生与发展,对肝癌的复发转移起着重要的促进作用.

关于肝癌的免疫逃逸机制目前尚不十分明了,但涉及免疫反应的多环节、多因素、多过程这一点是肯定的.与其他恶性肿瘤类似,包含被动与主动逃逸两方面.免疫相关的主动逃逸机制主要有:(1)分泌具有免疫抑制功能的因子如IL-10、TGF- β ^[27-28];(2)抑制DC的分化和成熟、诱导DC凋亡^[29].(3)通过下调CD95(APO-1/Fas)受体的表达或通过表达CD95配体分子杀死T淋巴细胞,从而逃避细胞毒T淋巴细胞的杀伤作用^[29].(4)下调IFN- γ 受体的表达逃逸宿主的免疫攻击^[30].(4)我们分离培养了26例原发性肝癌之肿瘤浸润淋巴细胞,经体外扩增后,大多数为成熟的CD3⁺T细胞^[31].这一结果和其他研究提示肝癌可通过多种机制导致局部抗癌免疫反应不能有效进行,使肝癌浸润淋巴细胞常处于无反应状态,从而产生免疫逃逸^[32-34].在这些机制中,与DC有关的内容如下:(1)肝癌患者中升高的甲胎蛋白可以引起DC凋亡、使DC分泌的IL-12与TNF- α 明显减少,从而引起DC功能缺失^[35].(2)肝癌患者中升高的IL-10可以抑制树突状细胞的产生,引起DC表面HLA-DR、CD80以及CD86等分子表达下降,从而导致DC功能下降^[27].(3)我们将小鼠肝癌上清液加入DC培养液中可抑制DC的成熟、T细胞刺激能力亦明显下降,其机制与肿瘤细胞上清液对核转录因子NF- κ B的抑制有关^[36].(4)我们应用自行建立的高、低转移潜能人肝癌细胞系MHCC LM6、MHCC97L,不转移人肝癌细胞系Hep3B以及正常人肝细胞系Chang liver制备可溶性肿瘤抗原负载DC.于培养后的第10d(负载后第3d)制备细胞全蛋白,双

向电泳对比找寻差异蛋白质点并提取后鉴定,Western blot和免疫组织化学进行验证和定位.发现21个蛋白质点出现明显改变,其中已鉴定5个,初步结果提示肝癌可能通过抑制DC的功能导致免疫逃逸(待发表资料).

3 重视各种治疗手段对肝癌免疫逃逸的影响

随着肝癌治疗的进步,各种治疗手段如切除、姑息性外科、经肝动脉化疗栓塞治疗、局部治疗以及肝移植等广泛应用于临床.从理论上讲,根治性切除由于彻底切除了所有肿瘤组织,从根本上消除了肝癌对免疫功能的抑制,机体免疫功能常常可恢复正常,因此是目前最有望彻底治愈肝癌的有效手段.其他治疗都不可避免地机体免疫功能带来多为负面效应的影响.以肝癌肝移植为例,由于免疫抑制剂的常规应用,这些药物多对DC的表型与功能有抑制作用,从而对体内可能存在的残余肝癌细胞的生长具有促进作用^[37-40],因此在临床实践中必需兼顾肿瘤治疗与尽可能维持机体免疫功能两方面,才能不至于顾此失彼,取得好的疗效.

4 展望

作为机体免疫反应调控的关键细胞,树突状细胞在肝癌的免疫逃逸中起着非常关键的作用,深入研究树突状细胞与肝癌的相互作用,对于阐明肝癌免疫逃逸机制,探索行之有效的治疗手段具有重要的理论与实践意义.

5 参考文献

- 1 Liotta LA, Kohn EC. The microenvironment of the tumor-host interface. *Nature* 2001;411:375-379
- 2 Rosenberg SA. Progress in human tumour immunology and immunotherapy. *Nature* 2001;411:380-384
- 3 Fidler IJ. The pathogenesis of cancer metastases: the "Seed and soil" hypothesis revisited. *Nature Rev Cancer* 2003;3:1-6
- 4 Srivastava PK. Immunotherapy of human cancer: lessons from mice. *Nat Immunol* 2000;1:363-366
- 5 叶胜龙. 肝癌的生物治疗. 汤钊猷, 余业勤. 原发性肝癌(第2版). 上海: 上海科学技术出版社, 1999:382-396
- 6 汤钊猷. 肝癌患者的免疫功能测定. 汤钊猷. 汤钊猷临床肝癌治疗学. 上海: 上海科技教育出版社, 2001:56-57
- 7 翁永强, 邱双健, 汤钊猷, 刘银坤, 叶胜龙, 樊嘉, 孙瑞霞, 赵燕. 乙肝相关肝癌外周血树突状细胞负载肿瘤抗原前后免疫功能的变化. *中华肝脏病杂志* 2005(印刷中)
- 8 Ninomiya T, Akbar SM, Masumoto T, Horiike N, Onji M. Dendritic cells with immature phenotype and defective function in the peripheral blood from patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1999;31:323-331
- 9 Chen S, Akbar SM, Tanimoto K, Ninomiya T, Iuchi H, Michitaka K, Horiike N, Onji M. Absence of CD83-positive mature and activated dendritic cells at cancer nodules from patients with hepatocellular carcinoma: relevance to hepatocarcinogenesis. *Cancer Lett* 2000;148:49-57
- 10 董宝玮, 张晶, 梁萍, 于晓玲, 苏莉, 于德江, 纪小龙, 于国. 经皮微波凝固治疗肝癌对患者局部免疫状态的影响. *中华医学杂志* 2000;

- 80:745-748
- 11 张晶, 董宝玮, 梁萍, 于晓玲, 苏莉, 于德江, 纪小龙, 尹之煜. 肝癌患者病灶局部免疫状况研究. *中国肿瘤临床* 2002;29:1-4
- 12 蔡晓燕, 邱双健, 吴志全, 叶胜龙, 樊嘉, 周俭, 汤钊猷. 肝癌局部树突状细胞和记忆T淋巴细胞与预后关系的研究. *中华医学杂志* 2005(待发表)
- 13 Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 1998;392:245-252
- 14 Steinman RM. Dendritic cells. In: Paul WE(Ed). *Fundamental Immunology*(4th Ed). Philadelphia Lippincott Raven Publishers 1999:547-573
- 15 Steinman RM. DC-SIGN: A guide to some mysteries of dendritic cells. *Cell* 2000;100:491-494
- 16 Steinman RM, Nussenzweig MC. Avoiding horror autotoxicus: The importance of dendritic cells in peripheral T cell tolerance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:351-358
- 17 Lu L, Woo J, Rao AS, Li Y, Watkins SC, Qian S, Starzl TE, Demetris AJ, Thomson AW. Propagation of dendritic cell progenitors from normal mouse liver using granulocyte/macrophage colony-stimulating factor and their maturational development in the presence of type-1 collagen. *J Exp Med* 1994;179:1823-1834
- 18 Woo J, Lu L, Rao AS, Li Y, Subbotin V, Starzl TE, Thomson AW. Isolation, phenotype, and allostimulatory activity of mouse liver dendritic cells. *Transplantation* 1994;58:484-491
- 19 Thomson AW, Drakes ML, Zahorchak AF, O'Connell PJ, Steptoe RJ, Qian S, Lu L. Hepatic dendritic cells: immunobiology and role in liver transplantation. *J Leukoc Biol* 1999;66:322-330
- 20 Doherty DG, O'Farrelly C. Dendritic cells: regulators of hepatic immunity or tolerance? *J Hepatol* 2001;34:156-160
- 21 Khanna A, Morelli AE, Zhong C, Takayama T, Lu L, Thomson AW. Effects of liver-derived dendritic cell progenitors on Th1- and Th2- like cytokine responses in vitro and in vivo. *J Immunol* 2000;164:1346-1354
- 22 Abe M, Akbar SMF, Horiike N, Onji M. Induction of cytokine production and proliferation of memory lymphocytes by murine liver cell dendritic progenitors: role of these progenitors as immunogenic antigen-presenting cells in the liver. *J Hepatol* 2001;34:61-67
- 23 Knolle PA, Gerken G. Local control of the immune response in the liver. *Immunol Rev* 2000;174:21-34
- 24 Knolle PA, Schlaak J, Uhrig A, Kempf P, Meyer zum Buschenfelde KH, Gerken G. Human Kupffer cells secrete IL-10 in response to lipopolysaccharide(LPS) challenge. *J Hepatol* 1995;22:226-229
- 25 Knolle PA, Germann T, Treichel U, Uhrig A, Schmitt E, Hegenbarth S, Lohse AW, Gerken G. Endotoxin down-regulates T cell activation by antigen-presenting liver sinusoidal endothelial cells. *J Immunol* 1999;162:1401-1407
- 26 Abbas AK, Murphy KM, Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature* 1996;383:787-793
- 27 Beckebaum S, Zhang X, Chen X, Yu Z, Frilling A, Dworacki G, Grosse-Wilde H, Broelsch CE, Gerken G, Cicinnati VR. Increased levels of interleukin-10 in serum from patients with hepatocellular carcinoma correlate with profound numerical deficiencies and immature phenotype of circulating dendritic cell subsets. *Clin Cancer Res* 2004;10:7260-7269
- 28 王文清, 邱双健, 吴志全, 樊嘉, 叶胜龙, 李新丰, 叶超平. 肝细胞癌根治性切除术后复发转移与血清转化生长因子- β 1的关系. *中华实验外科杂志* 2005;22:98-100
- 29 Strand S, Hofmann WJ, Hug H, Muller M, Otto G, Strand D, Mariani SM, Stremmel W, Krammer PH, Galle PR. Lymphocyte apoptosis induced by CD95(APO-1/Fas)ligand-expressing tumor cells—a mechanism of immune evasion? *Nat Med* 1996;2:1361-1366
- 30 Nagao M, Nakajima Y, Kanehiro H, Hisanaga M, Aomatsu Y, Ko S, Tatekawa Y, Ikeda N, Kanokogi H, Urizono Y, Kobayashi T, Shibaji T, Kanamura T, Ogawa S, Nakano H. The impact of interferon gamma receptor expression on the mechanism of escape from host immune surveillance in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2000;32:491-500
- 31 陈敏, 叶胜龙, 吴志全, 樊嘉, 邱双健, 孙瑞霞, 薛琼, 郑宁, 赵燕, 汤钊猷. 原发性肝癌来源的肿瘤浸润淋巴细胞的生物学特性分析. *中国临床医学* 1999;6:8-11
- 32 Friedl J, Stift A, Paolini P, Roth E, Steger GG, Mader R, Jakesz R, Gnant MF. Tumor antigen pulsed dendritic cells enhance the cytolytic activity of tumor infiltrating lymphocytes in human hepatocellular cancer. *Cancer Biother Radiopharm* 2000;15:477-486
- 33 秦建国, 韩立本, 庞家芳. 原发性肝癌患者浸润淋巴细胞及其功能状态与预后的关系. *中华医学杂志* 1997;77:167-170
- 34 钱其军, 吴孟超, 曲增强, 方石岗, 王华菁, 曹惠芳, 贾随旺, 郭亚军. 人肝癌组织肿瘤浸润淋巴细胞穿孔素、Fas配体表达的研究. *中华病理学杂志* 1998;27:99-101
- 35 Um SH, Mulhall C, Alisa A, Ives AR, Karani J, Williams R, Bertolotti A, Behboudi S. Alpha-fetoprotein impairs APC function and induces their apoptosis. *J Immunol* 2004;173:1772-1778
- 36 邱双健, 叶胜龙, 吴志全, 樊嘉, 汤钊猷. 肝癌细胞上清液对树突状细胞的抑制作用与NF- κ B通路有关. *中华肝胆外科杂志* 2004;10:558-561
- 37 Cos J, Villalba T, Parra R, Gallardo D, Bilbao I, Margarit C, Massuet L. FK506 in the maturation of dendritic cells. *Haematologica* 2002;87:679-687
- 38 Chen T, Guo J, Yang M, Han C, Zhang M, Chen W, Liu Q, Wang J, Cao X. Cyclosporin A impairs dendritic cell migration by regulating chemokine receptor expression and inhibiting cyclooxygenase-2 expression. *Blood* 2004;103:413-421
- 39 Monti P, Mercalli A, Leone BE, Valerio DC, Allavena P, Piemonti L. Rapamycin impairs antigen uptake of human dendritic cells. *Transplantation* 2003;75:137-145
- 40 周海军, 瞿介明, 邱双健, 叶胜龙, 何礼贤. 树突状细胞诱导曲霉菌的Th免疫及皮质类固醇对其影响的研究. *中华结核和呼吸杂志* 2004;27:449-454

编辑 张海宁